

## ガンビエル酸A の全合成と完全立体構造の決定

著者	石貝 和也
号	10
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	生博第242号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/60075">http://hdl.handle.net/10097/60075</a>

いしがい かずや

氏名（本籍地）	石貝 和也
学 位 の 種 類	博士（生命科学）
学 位 記 番 号	生博第242号
学位授与年月日	平成25年3月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科 ， 専 攻	東北大学大学院生命科学研究科 （博士課程）分子生命科学専攻
論 文 題 目	ガンビエル酸 A の全合成と完全立体構造の決定
博士論文審査委員	（主査） 教 授 佐々木 誠 教 授 有本 博一 教 授 山口 信次郎

ガンビエル酸類は、食中毒シガテラの原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離・構造決定された海洋ポリ環状エーテル天然物である<sup>1)</sup>。本天然物はマウス致死毒性を示さない一方で、黒カビ *Aspergillus niger* に対して強力な抗真菌活性を有している<sup>2)</sup>。ガンビエル酸類の分子構造は、詳細な NMR 解析、C3、C9、C48 位の絶対立体配置の決定、及び NOE 相関と  $^3J_{\text{HH}}$  による立体配座解析により決定された<sup>3)</sup>。しかし、ガンビエル酸類の A/B 環モデル化合物の合成と詳細な NMR 解析の結果、報告されているポリ環状エーテル骨格部分の絶対立体配置が提出構造式と逆であることが強く示唆された<sup>4)</sup>。ガンビエル酸類の真の構造は、本天然物を全合成することによってのみ明確に決定できる。筆者は、ガンビエル酸 A の全合成を達成し、絶対立体配置を含めた全立体構造を確定すること、また確立した全合成ルートを活用することにより、構造活性相関研究へと展開することを目的に研究に着手した。

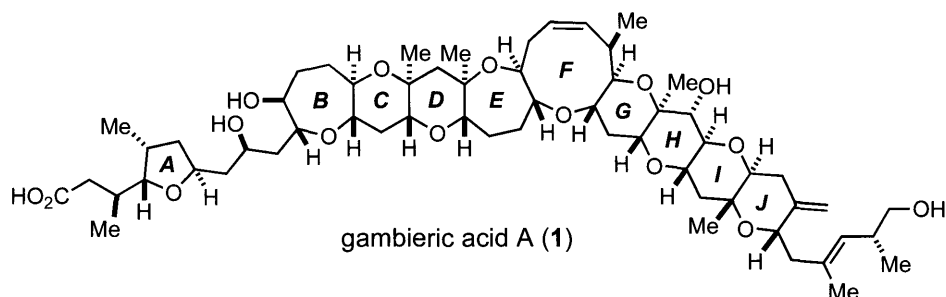
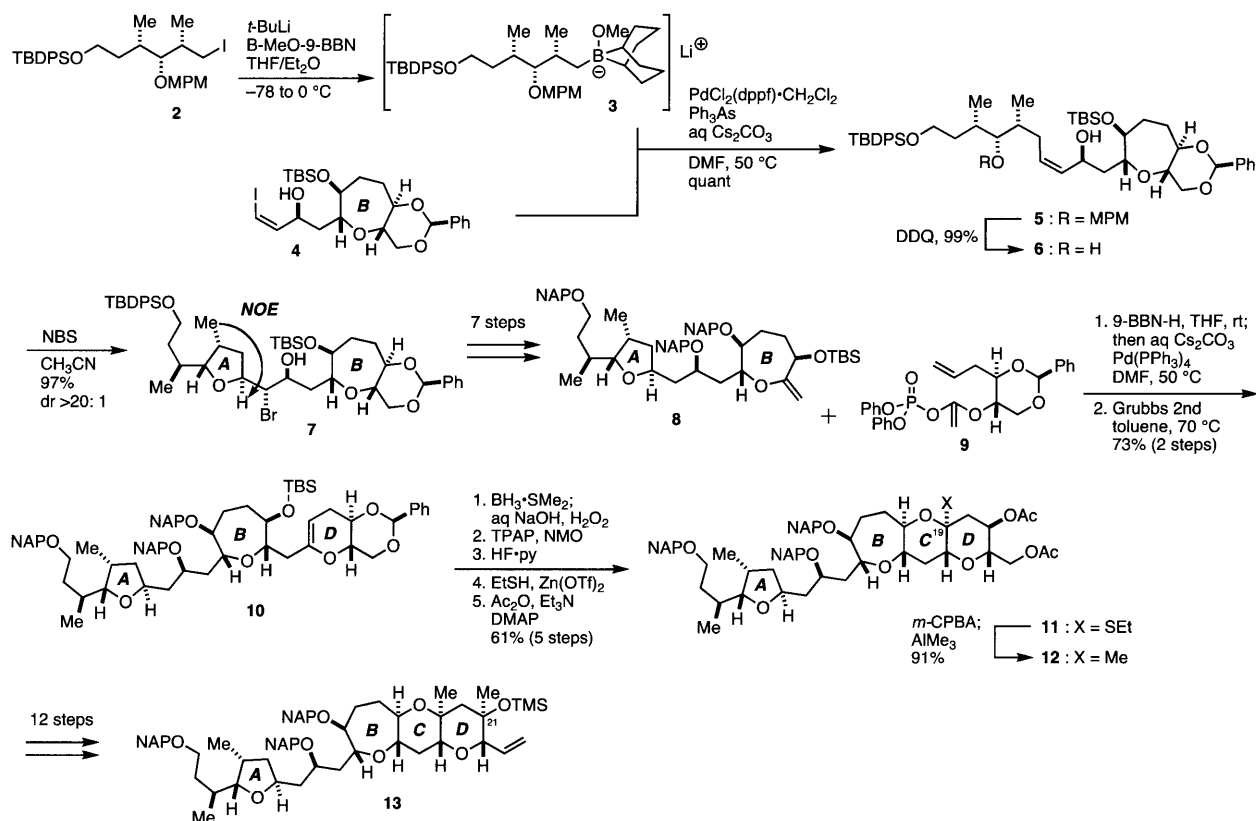


Figure 1. ガンビエル酸 A の構造

## 1. A/BCD 環部の収束的合成

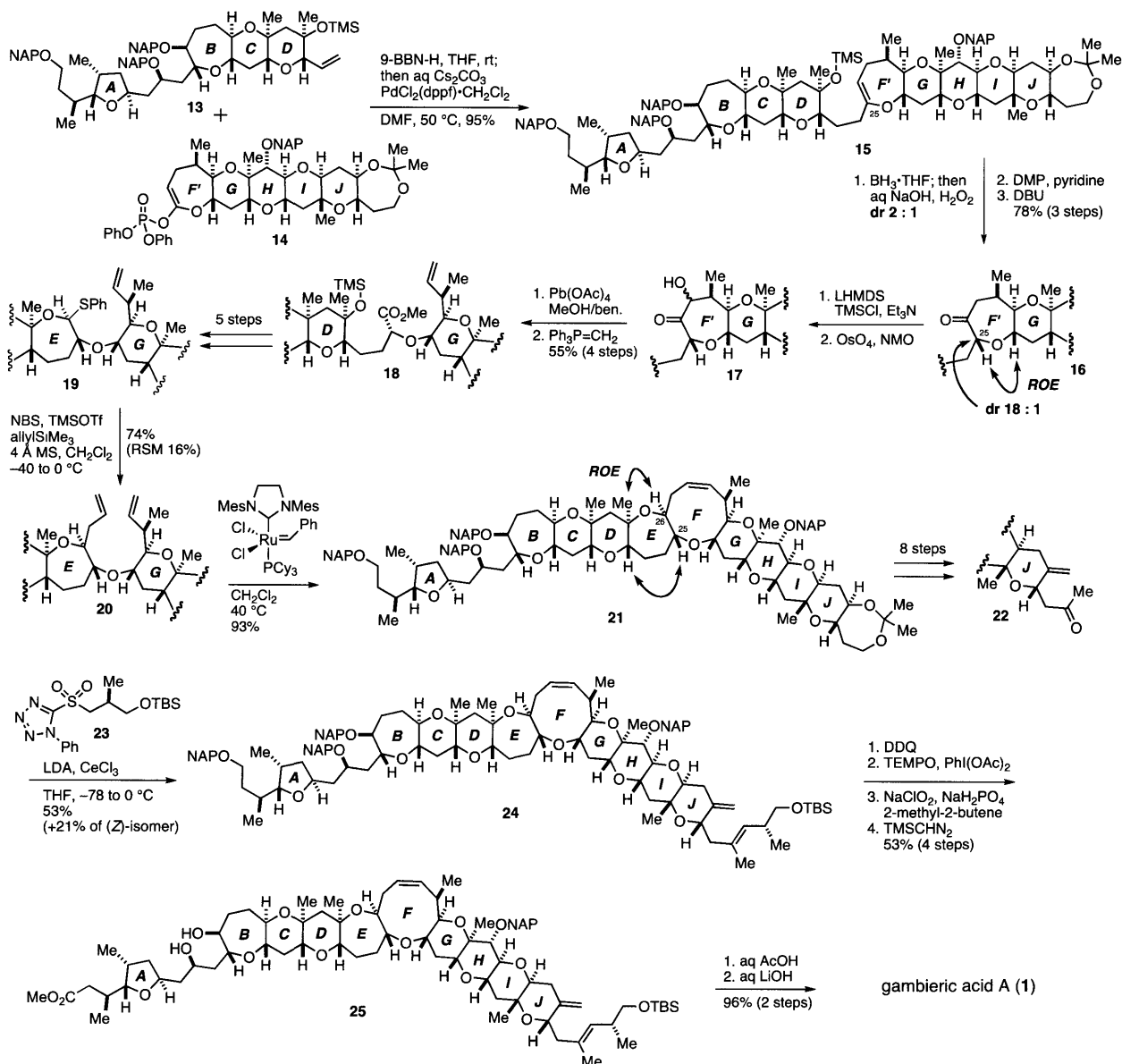
A/BCD 環部フラグメント **13** は、鍵工程として鈴木-宮浦反応を二度活用することで収束的に合成した。まず、ヨウ素体 **2** から調製したアルキルボレート **3** と B 環に相当するビニルヨウ素体 **4** を鈴木-宮浦反応により連結して **5** を定量的に得た後、ブromoエーテル化により A 環を高立体選択的に構築し、テトラヒドロフラン **7** を単一の立体異性体として得た。さらに 7 段階の変換により、A/B 環部フラグメント **8** へ誘導した。次に化合物 **8** をヒドロホウ素化して調製したアルキルボランと、エノールホスフェート **9** との鈴木-宮浦反応と、続く閉環メタセシス反応により、環状エノールエーテル **10** を収率よく得ることができた<sup>5)</sup>。化合物 **10** を混合チオアセタール **11** へと変換した後、*m*-CPBA により酸化し、ワンポットで  $\text{Me}_3\text{Al}$  を作用させ C19 位アキシアルメチル基を立体選択的に導入し、4 環性化合物 **12** を得た。さらに C21 位アキシアルメチル基の立体選択的導入を経て、A/BCD 環部フラグメント **13** を合成した。



Scheme 1. A/BCD 環部フラグメントの合成

## 2. ガンビエル酸 A (1) の全合成

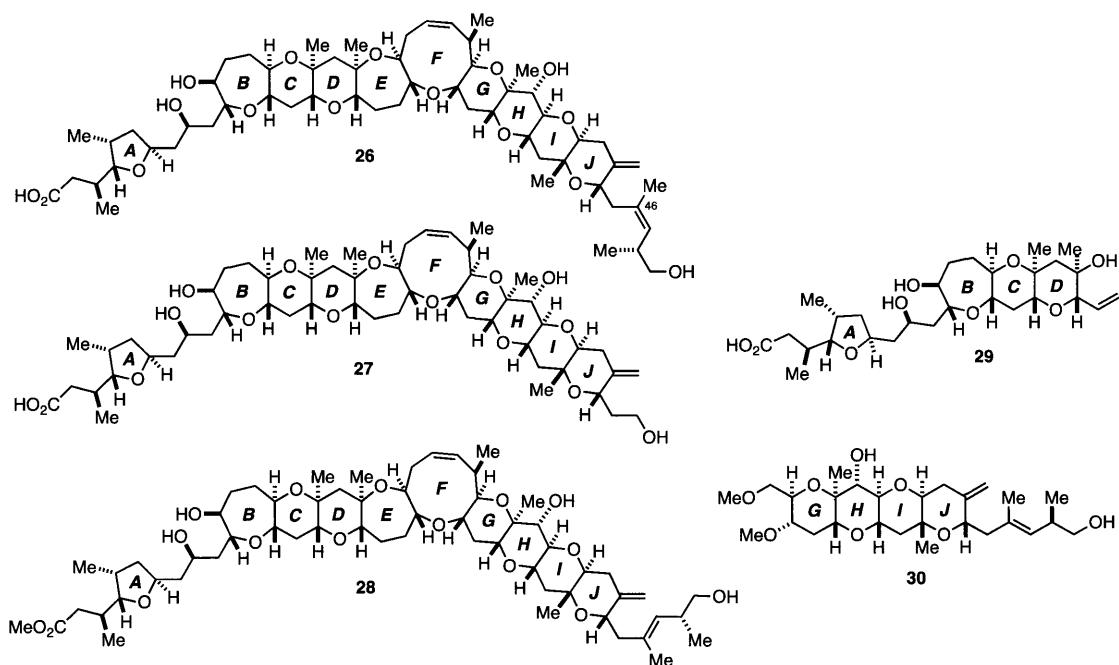
A/BCD 環部フラグメント **13** から調製したアルキルボランと別途合成した F'GHJ 環部エノールホスフェート **14** の鈴木-宮浦反応は円滑に進行し、環状エノールエーテル **15** を高収率で得た。次に、7 員環エーテルである F'環の立体配座を利用して C25 位の立体制御を試みた。化合物 **15** のヒドロホウ素化は、対応するアルコールを約 2:1 のジアステレオマー混合物として与えたが、これらを酸化した後、塩基処理による熱力学的条件化での異性化を行うことで、望みの立体異性体であるケトン **16** を優先して得ることができた。化合物 **16** を 2 段階で  $\alpha$ -ヒドロキシケトン **17** へと変換した後、四酢酸鉛による F'環の酸化的開裂と生じたアルデヒドの Wittig 反応を経てメチルエステル **18** へと誘導した。続いて E 環を混合チオアセタール **19** として閉環した後、NBS/TMSOTf を活性化剤<sup>6)</sup>として用いるアリル化を行い、ジエン **20** を単一の立体異性体として得た。さらに、化合物 **20** の閉環メタセシス反応によりポリ環状エーテル骨格 **21** の構築を完了した。次に、8 段階の変換でメチルケトン **22** へと誘導した後、無水塩化セリウムを添加する Julia-Kocienski 反応の変法により、(E)-オレフィン **24** を優先して得ることができた<sup>7)</sup>。さらに、化合物 **24** の NAP 基を除去した後、TEMPO 酸化による C1 位第一級アルコールの官能基選択的な酸化を経て、メチルエステル **25** へと誘導した。最後に、TBS 基の除去と加水分解を行い、ガンビエル酸 A (**1**) の世界初の全合成を達成した。合成品の各種スペクトルデータ、比旋光度は天然物のそれらと一致したことから、ガンビエル酸 A の完全立体構造は Figure 1 に示す構造式で示されるものと決定した<sup>8)</sup>。



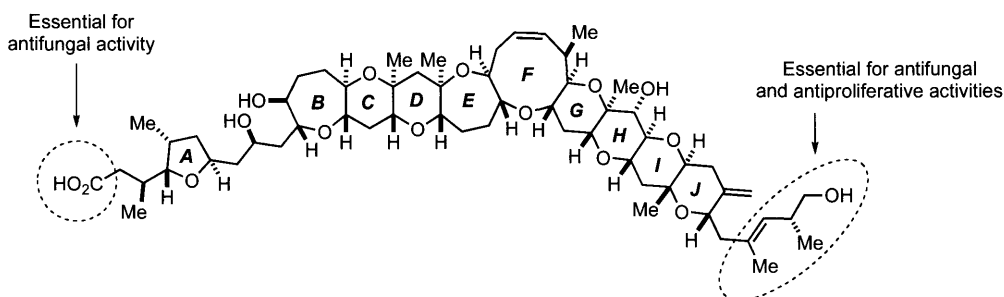
Scheme 2. ガンビエル酸 A (1) の全合成

### 3. 構造類縁体の合成と生物活性評価

次に、今回確立した全合成ルートを派生させ、合成中間体から Figure 2 に示す構造類縁体 **26–29** を合成し、ガンビエル酸 A 及び類縁体 **30** とともに黒カビ *Aspergillus niger* に対する抗真菌活性試験と P388 マウス白血病細胞に対する細胞増殖阻害試験を行い、構造活性相関に関する知見を得ることを試みた。その結果、抗真菌活性については、C1 位カルボン酸の存在と分子右側の J 環側鎖の長さが活性発現に重要なことが明らかになった。また、細胞増殖阻害活性については、J 環側鎖が抗真菌活性と同様に活性発現に必要な構造である一方、C1 位カルボン酸をメチルエステルにしても活性が保持されることがわかった<sup>9)</sup> (Figure 3)。



**Figure 2.** ガンビエル酸 A の構造類縁体の構造



**Figure 3.** ガンビエル酸 A の構造活性相関

1) H. Nagai, M. Murata, K. Torigoe, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Org. Chem.*, **57**, 5448 (1992). 2) H. Nagai, Y. Mikami, K. Yazawa, T. Gono, T. Yasumoto, *J. Antibiot.*, **46**, 520 (1993). 3) A. Morohashi, M. Satake, H. Nagai, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Tetrahedron*, **56**, 8995 (2000). 4) H. Fuwa, K. Ishigai, T. Goto, A. Suzuki, M. Sasaki, *J. Org. Chem.*, **74**, 4040 (2009). 5) H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.*, **10**, 2549 (2008). 6) M. Sasaki, K. Tachibana, H. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6873 (1991). 7) K. Tsubone, K. Hashizume, H. Fuwa, M. Sasaki, *Tetrahedron*, **67**, 6600 (2011). 8) H. Fuwa, K. Ishigai, K. Hashizume, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11984 (2012). 9) K. Ishigai, H. Fuwa, K. Hashizume, R. Fukazawa, Y. Cho, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.*, **19**, in press (2013).

ガンビエル酸類は、安元らにより食中毒シガテラの原因渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* から単離、構造決定された海洋ポリ環状エーテル天然物であり、非常に強力な抗真菌活性を示す一方で、マウスに対してほとんど毒性を示さないことが報告されている。9 環性ポリ環状エーテル骨格の両端に側鎖を配する複雑かつ巨大な構造は、現代有機合成化学における最も困難かつ魅力的な合成標的の一つである。また、これまでの当研究室の研究によって本天然物のポリ環状エーテル骨格部分の絶対立体配置は提出構造式のそれと逆である可能性が指摘されていた。本論文は、鈴木-宮浦反応を活用したガンビエル酸 A の全合成と絶対立体配置を含めた全立体構造の決定、及び構造類縁体の合成と構造活性相関研究に関して述べている。

まず、ガンビエル酸 A の収束的な全合成経路を立案し、そのために必要な A/BCD 環フラグメントの合成法の効率化について検討した。鈴木-宮浦反応と立体選択的ブロモエーテル化を鍵工程として A/B 環フラグメントを合成し、これと酢酸エステル由来のエノールホスフェートとの鈴木-宮浦反応と続く閉環メタセシスにより D 環を構築した。さらに、混合チオアセタール化を経て C 環を形成し、A/BCD 環フラグメントを合成した。これにより、従来の合成法の問題点を解決し、量的供給の可能な合成経路を確立した。

次に、A/BCD 環フラグメントと別途合成した F'GHIJ 環フラグメントを鈴木-宮浦反応により連結した後、F'環 7 員環構造の立体化学的特性を活用して C25 位の立体配置を制御した。さらに F'環の酸化的開裂と混合チオアセタールの立体選択的アリル化を鍵工程として E 環の合成を行い、続く閉環メタセシスにより F 環を構築してポリ環状エーテル骨格の合成を完了した。最後に、改良 Julia-Kocienski 反応による J 環側鎖の立体選択的導入を経てガンビエル酸 A の世界初の全合成を達成した。これにより、ガンビエル酸 A の絶対立体配置を含めた全立体構造を確定した。

さらに、上記全合成経路を派生させ、合成中間体から数種の構造類縁体を合成し、黒カビ *Aspergillus niger* に対する抗真菌活性及び P388 マウスリンパ腫細胞に対する増殖阻害活性を評価した。その結果、ガンビエル酸 A の生物活性発現に重要な構造を初めて明らかにした。

以上の研究成果は、当該研究分野に画期的な貢献をするものであり、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、石貝和也提出の論文は、博士（生命科学）の博士論文として合格と認める。